

2012

oekotoxzentrum
centre ecotox



Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie
Centre Suisse d'écotoxicologie appliquée
Eawag-EPFL

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Valsartan*

Stand Finalisierung: 22.03.2013

Letzte Literaturrecherche: 16.11.2012

1 EQS-Vorschläge

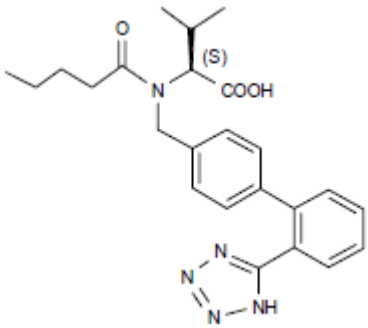
AA-EQS: 0.56 mg/L

MAC-EQS: 9 mg/L

2 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter für Valsartan angegeben. Wo bekannt, wird mit (exp) spezifiziert, dass es sich um experimentell erhobene Daten handelt, während es sich bei mit (est) gekennzeichneten Daten um abgeschätzte Werte handelt. Wenn nichts hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

Tabelle 1 Geforderte Angaben zu Valsartan nach dem TGD for EQS (EC 2011). Zusätzliche Angaben in kursiv. **exp** = experimentell erhobene Werte, **est** = geschätzte Werte.

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	(S)-2-{N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-amino}-3-methyl-butyric acid	Hoeger 2008 in FDA 2009
Chemische Gruppe	Sartane	PharmaWiki 2012
Strukturformel		Novartis 2009
Summenformel	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃	Novartis 2009
CAS-Nummer	137862-53-4	Hoeger 2008 in FDA 2009
EINECS-Nummer	Keine	ESIS 2012
SMILES-code	CCCCC(=O)N(CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=NNN=N3)C(C(C)C)C(=O)O	Pubchem 2012
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	435.5	Novartis 2009
Schmelzpunkt (°C)	116 – 117 (exp) 105 -110	EDQM 2009; HSDB 2012 Novartis 2009
Siedepunkt (°C)	674 (est; mit adaptierter Stein und Brown Methode)	EPI Suite 2011
Dampfdruck (Pa)	< 1.33 · 10 ⁻⁵ (25°C, exp) 1.09 · 10 ⁻¹³ (25°C, est)	FDA 2001 EPI Suite 2011

Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	3.12 · 10 ⁻¹³ (est) und 3.378 · 10 ⁻¹¹ (est)	EPI Suite 2011
Wasserlöslichkeit (g·L ⁻¹)	2.99 (pH 5), 8.21 (pH 7), 1.47 (pH 9) (alle exp) 0.18 (25°C)	Hoeger 2008 in FDA 2009 Novartis 2009
Dissoziationskonstante (pK _a)	3.76 und 5.60 (exp) 3.9 und 4.73	Hoeger 2008 in FDA 2009 Novartis 2009
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	1.51/1.50 (pH 5), -1.01/-1.17 (pH 7), - 1.84/-1.74 (pH 9) (alle exp) 1.2 (pH 7, exp) -1.1 (22°C) 4.219 3.65 (est)	Hoeger 2008 in FDA 2009 Novartis 2009 Novartis 1997, zitiert in FDA 1998 Sigma-Aldrich 2012 EPI suite 2011
Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{oc})	1.73 (pH 5), 1.49 (pH 7), 1.35 (pH 9) (alle est; basierend auf Löslichkeit); 0.37 – 2.20 (est; basierend auf K _{ow}) 2.2 und 4.355 (beide est; mit K _{ow} , bzw. MCI Methode)	Hoeger 2008 in FDA 2009 EPI Suite 2011
<i>Hydrolysestabilität in Wasser (Halbwertszeit)</i>	> 1 Jahr (25°C, exp)	Hoeger 2008 in FDA 2009
<i>Photostabilität in Wasser</i>	stabil gegenüber Photolyse	Hoeger 2008 in FDA 2009

3 Allgemeines

Anwendung: Valsartan ist ein blutdrucksenkender Wirkstoff zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und zur Vorbeugung nach einem Herzinfarkt (FDA 2011).

Wirkungsweise: Die Wirkung von Valsartan beruht auf der spezifischen Blockierung des AT-Rezeptors, wodurch die physiologischen Effekte von Angiotensin aufgehoben werden (FDA 2011).

Analytik: Nachweisgrenze in Oberflächengewässern:
100 ng/L (SPE-UPLC-ESI/MS/MS) (Kasprzyk-Hordern *et al.* 2008)

Bestimmungsgrenze in Oberflächengewässern:

500 ng/L (Orbitrap, SPE-UPLC-ESI/MS/MS) (Götz *et al.* 2010; Kasprzyk-Hordern *et al.* 2008)

Bestimmungsgrenze in Spitalabfluss:

4.9 ng/L (SPE-LC-MS/MS) (Nagarnaik *et al.* 2010)

Stabilität in Wasser und

Metaboliten:

Valsartan hat eine sehr hohe Stabilität im Wasser und wird chemisch nur sehr langsam abgebaut (FDA 2009). Im Körper wird Valsartan zu einem kleinen Teil in Valeryl-4-hydroxy-Valsartan umgewandelt (Hoeger 2008 in FDA 2009). Eine hohe Expositionsrelevanz dieses Abbauproduktes im Wasser ist unwahrscheinlich.

Existierende EQS:

Es wurden keine Umweltqualitätsstandards/-normen für Valsartan gefunden (CZ, DE, FI, FR, NL, UK, SE, SL, CA).

4 Effektdatensammlung

Für Valsartan sind Effektdaten zu Cyanobakterien, Algen, Krebstieren und Fischen vorhanden (Tabelle 2). Effektdaten aus FDA (2009) und Novartis (2009) wurden als valide eingestuft und nach TGD for EQS als „Face Value“ übernommen und mit Klimisch 1 bewertet. Gemäss den Autoren wurden diese Tests nach FDA-, EU- oder OECD- Standardmethoden durchgeführt und im Falle der FDA nach „FDA Good Laboratory Practice“ (FDA GLP).

Tabelle 2 Effektdatensammlung zu Valsartan. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch - Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt. Literaturdaten, die in grau dargestellt sind, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. **MIC** = minimum inhibitory concentration; **kA** = keine Angaben.

EFFEKTDATENSAMMLUNG											
Sammel- bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Referenz
akute Daten limnisch											
Cyanobakterien	<i>Nostoc</i> sp.	kA	kA	-	MIC	=	200	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Algen	Grünalgen	Wachstum	72	h	EC50	=	90	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Algen	kA	kA	72	h	EC50	=	53	kA	-	4	EDQM 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	kA	48	h	EC50	=	580	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	kA	48	h	EC50	≥	100	kA	-	4	EDQM 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	kA	48	h	NOEC	=	280	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	≥	100	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Fische	kA	Mortalität	96	h	LC50	≥	100	kA	-	4	EDQM 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	kA	96	h	NOEC	=	100	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
akute Daten marin											
Keine											
chronische und subchronische Daten limnisch											
Algen	Grünalgen	Wachstum	72	h	NOEC	=	58	kA	nach FDA GLP	1	Hoeger 2008 in FDA 2009
Algen	kA	Wachstum	72	h	NOEC	=	100	kA	nach OECD 201	1	Novartis 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	5.6	kA	nach OECD 211	1	Novartis 2009

Fische	kA (Early Life Stage Test)	kA	30	d	NOEC	=	10	kA	nach OECD 210	1	Novartis 2009
chronische und subchronische Daten marin											
Keine											

5 Graphische Darstellung der Effektdaten

Die gefundenen Effektdaten deuten darauf hin, dass die akute Toxizität von Valsartan auf aquatische Organismen im zwei- bis dreistelligen mg/L-Bereich liegt und die Langzeittoxizität im ein bis zweistelligen-Bereich (Abbildung 1). Der tiefste EC50-Wert liegt bei 90 mg/L für eine Grünalge, der tiefste NOEC-Wert bei 5.6 mg/L für *D. magna*.

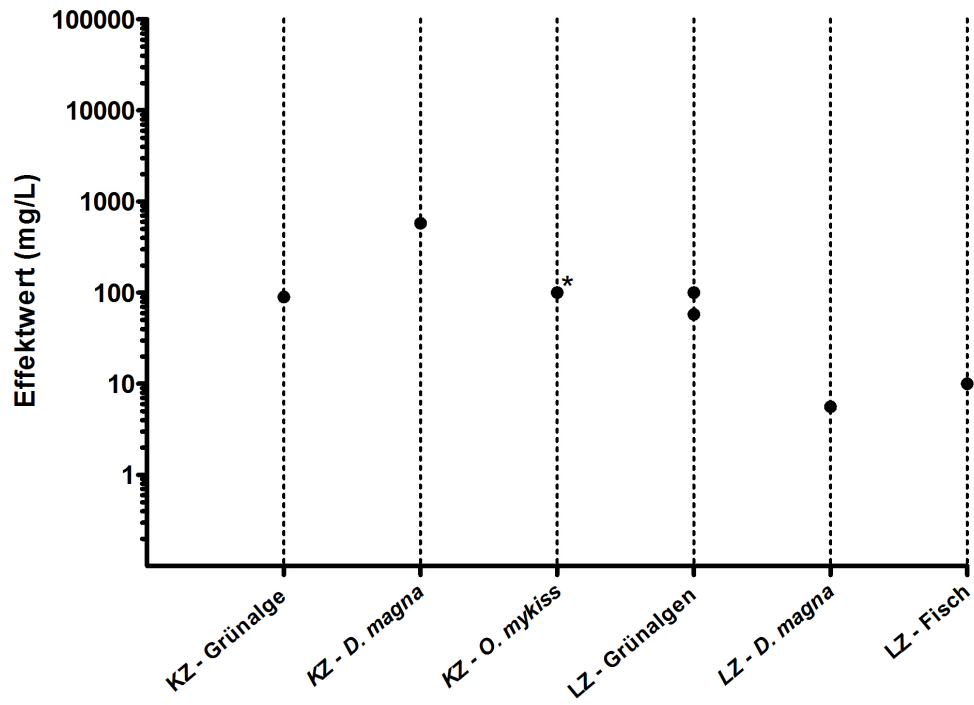


Abbildung 1 Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit (KZ)- und Langzeit (LZ)-Effektdaten aus Tabelle 2 für Valsartan. *EC50 \geq 100 mg/L.

5.1 Vergleich marine/limnische Organismen

Es wurden keine Effektdaten zu marinen Organismen gefunden.

6 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis von akuten und chronischen Toxizitätsdaten verwendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten Langzeiteffektwert (NOEC, EC10) ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten Kurzzeiteffektwert (EC50) ein MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist, können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde. Andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden.

7 Chronische Toxizität

7.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen belastbare chronische Effektdaten für die trophischen Ebenen der Algen/höhere Wasserpflanzen, Krebstiere und Fische vor (Tabelle 3).

Tabelle 3 Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Valsartan.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Referenz
Algen/ Wasserpflanzen	Grünalge	NOEC	58	Hoeger 2008 in FDA 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	5.6	Novartis 2009
Fische	kA	NOEC	10	Novartis 2009

Da für alle drei trophischen Ebenen valide Daten zur Langzeittoxizität vorhanden sind, kann gemäss TGD for EQS ein AF von 10 auf den tiefsten Wert (5.6 mg/L; *D. magna*) angewendet werden:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 5.6 \text{ mg/L} / 10 = \mathbf{0.56 \text{ mg/L}}$$

7.2 AA-EQS Herleitung mit SSD-Methode

Die Ableitung eines AA-EQS mittels SSD ist aufgrund der ungenügenden Anzahl chronischer Daten nicht möglich.

7.3 AA-EQS Herleitung aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es wurden keine Mikro- oder Mesokosmosstudien zu Valsartan gefunden.

8 Akute Toxizität

8.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen valide EC50-Werte für alle drei trophischen Ebenen (Algen/höhere Wasserpflanzen, Krebstiere, Fische) vor (Tabelle 4). Valsartan wird nach EC (2001) als schädlich eingestuft (Tabelle 5).

Tabelle 4 Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Valsartan.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. (mg/L)	Referenz
Algen/ Wasserpflanzen	Grünalgen (keine Angaben über Art)	EC50	90	Hoeger 2008 in FDA 2009
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	580	Hoeger 2008 in FDA 2009
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	≥ 100	Hoeger 2008 in FDA 2009

Tabelle 5 Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität von Valsartan anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte nach der Europäischen Kommission (EC 2001).

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	>100mg/l	
schädlich	<100mg/l; >10 mg/l	X
Giftig	<10mg;>1mg/l	
Sehr giftig	<1mg/l	

Der tiefste akute Effektwert stammt von einer Grünalge (90 mg/L). Ein AF von 10 kann gemäss TGD for EQS auf den niedrigsten Effektwert angewendet werden, wenn akute Effektdaten für alle drei trophischen Ebenen vorhanden sind und der „≥ LC50“-Wert nicht der Tiefste ist.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 90 \text{ mg/L} / 10 = 9 \text{ mg/L}$$

8.2 MAC-EQS Herleitung mit SSD Methode

Die Ableitung eines MAC-EQS mittels SSD ist aufgrund der ungenügenden Anzahl von Langzeiteffektdaten nicht möglich.

8.3 MAC-EQS Herleitung aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es wurden keine Mikro- oder Mesokosmosstudien zu Valsartan gefunden.

9 Bioakkumulationsabschätzung

Experimentelle $\log K_{ow}$ Werte für Valsartan liegen bei 1.51/1.50 (pH 5), -1.01/-1.17 (pH 7) und -1.84/-1.74 (pH 9) (Hoeger 2008 in FDA 2009) sowie 1.2 (pH 7) (Novartis 2009). Weiter wurden Werte von -1.1 (Novartis 1997, zitiert in FDA 1998) und 4.219 (Sigma-Aldrich 2012) angegeben, wobei unbekannt ist, ob diese experimentell bestimmt oder geschätzt wurden. Die Schätzung mit EPI Suite (2011) gibt einen $\log K_{ow}$ von 3.65 an. Schätzungen eines K_{ow} beruhen auf dem ungeladenen Molekül, welches eine viel höhere Bioverfügbarkeit hat als das geladene Molekül, so wie es bei umweltrelevantem pH vorkommt (als di-anion, siehe Hoeger 2008 in FDA 2009). Der hohe Wert von 4.219 von Sigma-Aldrich wurde wahrscheinlich auch geschätzt. Bei umweltrelevantem pH kann daher angenommen werden, dass der $\log K_{ow}$ deutlich unter 3 liegt. Eine Berechnung des Bioakkumulationsfaktors (BKF) nach dem TGD for EQS mit dem höchsten experimentell bestimmten $\log K_{ow}$ von 1.51 ergibt den Wert 3.8. Die Gefahr durch sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

10 Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Valsartan umfasst alle drei trophischen Ebenen sowohl bei den Langzeit- als auch bei den Kurzzeittoxizitäten. Für marine Organismen wurden keine Effektdaten gefunden. Obwohl Valsartan eine relativ geringe toxische Wirkung auf limnische Organismen zu haben scheint, wären zusätzliche Tests mit marinen Organismen nötig, um diese auch für marine Organismen zu bestätigen.

Folgende EQS werden für Valsartan vorgeschlagen:

AA-EQS = 0.56 mg/L

MAC-EQS = 9 mg/L

11 Referenzen

- EC (2011): Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document No. 27. Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards (TGD for EQS). Technical Report 2011-055. European Communities
- EDQM (2009): Safety Data Sheet - Valsartan for System Suitability CRS. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Strasbourg, France
- EPI (2011): Version 4.10 .The EPI (Estimation Programs Interface) Suite™. A Windows®-based suite of physical/chemical property and environmental fate estimation programs developed by the EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC)
- ESIS (2012): European Chemical Substances Information System. European Commission. <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>. Abgesucht mit dem Stichwort "Valsartan" und der CAS Nummer am 16.11.2012
- FDA (1998): Center for Drug Evaluation and Research – Environmental Assessment and/or FONSI (Valsartan/Hydrochlorothiazide Tablets). Application Number. 20-818. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA
- FDA (2001): Center for Drug Evaluation and Research – Approval Package for: Application Number: NDA 20-665/S-016, NDA 21-283/S-001. Environmental Assessment/FONSI. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA
- FDA (2009): Center for Drug Evaluation and Research – Environmental Assessment (Aliskiren/Valsartan Film-Coated Tablets). Application Number: 22-217. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA
- FDA (2011): Full Prescription Information (Diovan (Valsartan) Tablets). Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA
- Götz C, Singer H, Longrée P, Hollender J (2010): Micropoll Messkampagne - Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser. Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs, Dübendorf, Schweiz
- Hoeger B (2008): Aliskiren/Valsartan (SPV100) – Environmental Assessment. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ
- HSDB (2012): Hazard Substances Data Bank (HSDB). U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA. <http://toxnet.nlm.nih.gov>. Abgesucht mit dem Stichwort "Valsartan" am 16.11.2012
- Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale R M, Guwy A J (2008): Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry 391(4): 1293-1308
- Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25(1): 1-5
- Nagarnaik P, Batt A, Boulanger B (2010): Concentrations and mass loadings of cardiovascular pharmaceuticals in healthcare facility wastewaters. Journal of Environmental Monitoring 12(11): 2112-2119
- Novartis (1997): Environmental Assessment Information – Diovan HCT™ Combination Tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA
- Novartis (2009): Valsartan (VAL489) – Environmental Risk Assessment Non-GMO. Novartis, Basel, Schweiz

Pubchem (2012): PubChem Compound Database. National Center for Biotechnology Information. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Abgesucht mit dem Stichwort „Valsartan“ am 16.11.2012

Sigma Aldrich (2012): Sicherheitsdatenblatt (Valsartan). Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA

SPARC (2012): v4.6. <http://archemcalc.com/sparc/test/login.cfm?CFID=976921&CFTOKEN=22552458>

PharmaWiki (2012): PharmaWiki GmbH, Basel, Switzerland. <http://www.pharmawiki.ch>. Abgesucht mit dem Stichwort „Valsartan“ am 16.11.2012